



PCI/FR 00/00697

REC'D 07 APR 2000

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE****PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **28 FEV. 2000**Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets**Martine PLANCHE****INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE****SIEGE**  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **30-03-99**  
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **99 03934**  
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75**  
DATE DE DÉPÔT **30 MARS 1999**

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**  
Monsieur Jacques LUDWIG  
SYNTHELABO  
Département Brevets  
22 avenue Galilée  
92350 LE PLESSIS ROBINSON

**2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle**  
☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire  
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale  
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent **PG 5811** références du correspondant **JL/ct** téléphone **0145375839**

**Établissement du rapport de recherche** ☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

**Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylates et -carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique**

**3 DEMANDEUR (S)** n° SIREN **code APE-NAF**

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**SYNTHELABO**

Forme juridique

**Société anonyme**

Nationalité (s) **française**

Adresse (s) complète (s)

**22 avenue Galilée**

**92350 LE PLESSIS ROBINSON**

Pays

**FRANCE**

**4 INVENTEUR (S)** Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

**5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES** ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

**6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE**  
pays d'origine **numéro** **date de dépôt** **nature de la demande**

**7 DIVISIONS** antérieures à la présente demande n° **date** n° **date**

**8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**  
(nom et qualité du signataire)

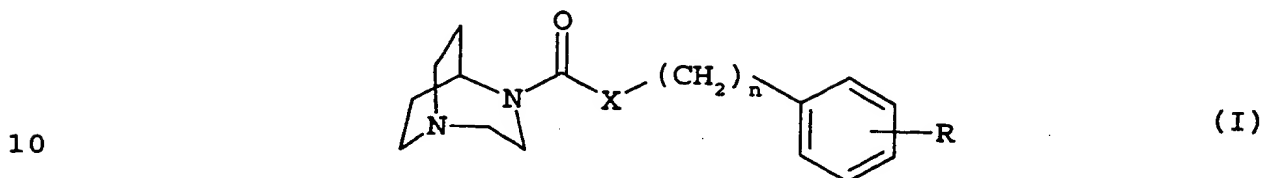
**J. LUDWIG**

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI



Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylates et -carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)



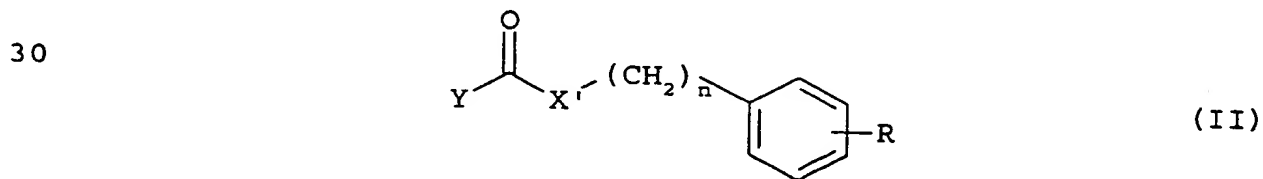
dans laquelle

- X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un
- 15 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,
- n représente le nombre 0, 1 ou 2, et
- R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un
- 20 atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

25

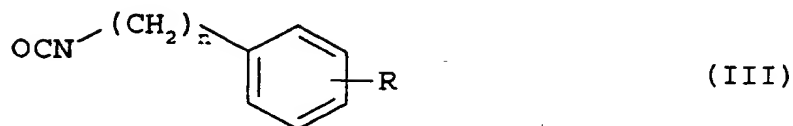
Pour préparer les composés de formule générale (I) on peut faire réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (II)



- dans laquelle n et R sont tels que définis ci-dessus, X'
- 35 représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule N-alkyle et Y représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine.
- Pour préparer les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe NH, on peut faire réagir le

1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un isocyanate de formule générale (III)

5



10

dans laquelle n et R sont tels que définis ci-dessus, dans des conditions identiques à celles décrites ci-dessus.

Le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrit dans *J. Med. Chem.* (1993) 36 2311-2320.

Les composés de formules générales (II) et (III) sont disponibles dans le commerce, ou peuvent être préparés  
15 selon toutes méthodes connues.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les  
20 structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du  
25 mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2) .

30 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de 4-bromo-phényle.

Dans un ballon tricol de 50 ml, on introduit 0,379 g (3,0 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,84 ml (6,0  
35 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de dichlorométhane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 0,730 mg (3,1 mmoles) de chloroformiate de 4-bromophényle en solution dans 3 ml de dichlorométhane et on maintient l'agitation à 0°C pendant 10 min.

- On lave le milieu réactionnel à l'eau, on lave la phase aqueuse deux fois au dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniacque. On obtient un produit brut que l'on triture dans l'éther diisopropylique.
- On obtient ainsi 0,77 g de produit pur sous forme de solide blanc.
- Point de fusion : 115-116°C.

Exemple 2 (Composé N°8)

- Bromhydrate de *N*-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,378 g (3,0 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane en solution dans 10 ml d'acétonitrile, on ajoute à 3°C une solution de 0,358 g (3,0 mmoles) d'isocyanatobenzène dans 2 ml d'acétonitrile et on agite le milieu réactionnel pendant 10 min à température ambiante.
- On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir un solide que l'on dissout dans 30 ml d'éthanol et que l'on traite avec 0,53 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 M dans l'acide acétique à 50°C. On filtre le précipité qui se forme et on le lave deux fois avec de l'éthanol. On obtient ainsi 0,649 g de produit sous forme de solide blanc.
- Point de fusion : 229-231°C.

Exemple 3 (Composé N°10).

- Bromhydrate de *N*-méthyl-*N*-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,69 ml (1,31 mmole) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène diluée par addition de 4 ml de toluène et on refroidit la

- solution à 0°C. On ajoute une solution de 0,127 g (1,12 mmole) de *N*-méthylaniline et 0,11 ml de pyridine dans 4 ml de toluène pendant 10 min et on laisse sous agitation magnétique pendant 30 min à 0°C.
- 5 On ajoute 10 ml d'eau glacée et on sépare la phase organique. Dans un ballon tricol de 25 ml, on verse cette solution sur une suspension contenant 0,15 g (1,12 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans 0,11 ml de pyridine et on agite le mélange pendant 30 min.
  - 10 On ajoute 10 ml de chloroforme, on lave la solution obtenue avec 15 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et diéthylamine.
  - 15 On obtient 0,31 g de produit que l'on reprend dans 5 ml d'éthanol, on ajoute 0,109 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on dilue le milieu par addition de 5 ml d'éther diisopropylique et on recueille le précipité par filtration.
  - 20 On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide blanc.  
Point de fusion : 206-207°C.

Exemple 4 (Composé N°11).

- 25 Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).

4.1. Chloroformiate de [1,1'-biphényl-4-yle].

Préparation selon la méthode décrite dans *Bull. Soc. Chim.*

- 30 *Fr.* (1967).

- Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 2,00 g (11,75 mmoles) de [1,1'-biphényl]-4-ol en suspension dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute par portions 0,47 g (11,75 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile minérale, et
- 35 on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un solide blanc que l'on ajoute en 1 h à 6,84 ml (12,92 mmoles) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène à 30°C et on laisse en contact pendant 3 h.  
On évapore le solvant sous pression réduite, on triture le

résidu dans de l'éther de pétrole, on filtre pour retirer les minéraux et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 0,89 g de produit brut.

5 Point de fusion : 36 °C.

4.2. Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).

Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,15 g (1,19 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,33 ml (2,38 mmole) de triéthylamine en solution dans 10 ml de chloroforme, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute ensuite, en 10 min, le chloroformiate obtenu précédemment en solution dans 10 ml de chloroforme. On agite à 0°C pendant 10 min avant de laisser la température monter jusqu'à l'ambiante et on laisse à température ambiante pendant 18 h.

On ajoute 15 ml de soude 1 M et on extrait au chloroforme. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 puis 96/4/0,4 de chloroforme, méthanol et diéthylamine.

On obtient 0,31 g de produit qu'on dissout dans 5 ml d'éthanol, on traite la solution avec 0,109 ml (0,96 mmole) d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on ajoute 5 ml d'éther diisopropylique et on recueille le précipité.

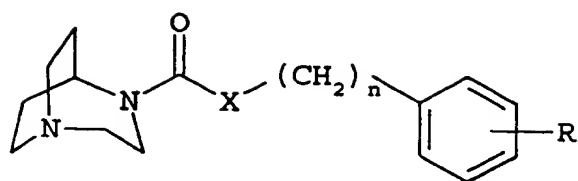
On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 292-293 °C.

30

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention. Dans la colonne "Sel", "HBr" désigne un bromhydrate ; le rapport molaire acid:base est indiqué en regard.

Tableau



(I)

N°	X	n	R	Sel	F (°C)
1	O	0	4-Cl	-	109-110
2	O	0	4-Br	-	115-116
3	O	0	4-CH <sub>3</sub>	-	92-93
4	O	0	4-OCH <sub>3</sub>	-	83,5
5	O	0	H	HBr 1:1	239-240
6	O	0	4-NO <sub>2</sub>	-	98
7	O	0	4-F	-	66-68
8	NH	0	H	HBr 1:1	229-231
9	O	1	H	HBr 1:1	175,5-176
10	NCH <sub>3</sub>	0	H	HBr 1:1	206-207
11	O	0	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HBr 1:1	292-293

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha 7$ , selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982) 22 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) 30 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150  $\mu$ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester.

Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50  $\mu$ l de [ $^3$ H] $\alpha$ -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250  $\mu$ l de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1  $\mu$ M final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison

spécifique de [ $^3\text{H}$ ] $\alpha$ -bungarotoxine, puis on calcule la  $\text{CI}_{50}$ , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les  $\text{CI}_{50}$  des composés de l'invention les plus actifs se  
5 situent entre 0,04 et 0,5  $\mu\text{M}$ .

Les résultats des essais qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous-unités  $\alpha_7$  du récepteur nicotinique.

10

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-  
15 intestinal.

Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie  
20 d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID).

25 Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

30 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux.

Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques  
35 de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité.

5

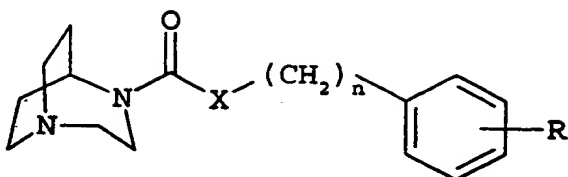
A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions  
10 ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.

---

## Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10 dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

n représente le nombre 0, 1 ou 2, et

15 R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

25 3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.